FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1962 - N° 220

Diagnostic précoce et Etude Epidémiologique de la Grippe par la réaction de fixation du complément

Application à l'étude de la Grippe à Virus

(Travail du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon – Professeur R. SOHIER)

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 19 Décembre 1962
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GARDETTE Pierre André

né le 2 Novembre 1930
à SAINT-QUENTIN (Aisne)

EDITIONS DE L'A. G. E. L.
20, Rue François-Garcin — LYON
1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550012_0021

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1962 - N°

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DIAGNOSTIC PRECOCE ET ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA GRIPPE PAR LA REACTION DE FIXATION DU COMPLEMENT APPLICATION A L'ETUDE DE LA GRIPPE A VIRUS A_2.

(Travail du laboratoire d'Hygiène
de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de LYON (Professeur R. SOHIER))

T H E S E

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON
et soutenue publiquement le 19 décembre 1962
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

GARDETTE Pierre-André
né le 2 novembre 1930
à SAINT-QUENTIN (Aisne)

Editions de l'A.G.E.L.
1962

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON
-:-:-:-:-:-:-:-:-

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

M.J. LEPINE : Doyen Honoraire
membre de l'Institut

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

PROFESSEURS

MM.	HERMANN	Physiologie A.
	CIBERT	Clinique urologique
	PONTHUS (détaché	à BEYROUTH) Physique Biologique
	DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
	ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
	CHAMBON	Clinique organique et toxicologie
	WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
	PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
	FROMENT	Clinique ey prophylaxie cardio-vasculaire
	CROIZAT	Clinique médicale C
	ENSELME	Chimie biologie et médicale
	MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
	REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
	POLOSSON	Clinique gynécologique
	PIGEAUD	Clinique obstétricale
	BOURRET	Médecine du Travail
	LEVRAT	Clinique médicale A
	SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
	BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
	JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
	NETIEN	Botanique et cryptogamie
	BERTRAND	Clinique chirurgicale C

MM. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologie
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
X.....	Histologie
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
CIER J. François	Physiologie
DORCHE	Technologie pharmaceutique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN	Parasitologie
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PERROT	Chimie organique et toxicologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Médecine

MM. FEROLDI	Anatomie pathologique
CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale

.../...

MM.	DUROUX	Anatomie
	BRETTE	Thérapeutique
	DUMONT	Histologie
	THIVOLET	Hygiène
	GARIN	Parasitologie
	MORET	Physique
	BOUCHET	Anatomie
	TOMMASI	Anaromie pathologique
	RIFFAT	Hygiène
	JOUVET	Pathologie expérimentale
	FAVRE-GILLY	Hématologie

Pharmacie

MM.	ODDOUX	Botanique et cryptogamie
	MALLEIN	Chimie analytique
	GRAS	Chimie biologique
	PEYRIN	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM.	PONT	Médecine générale
	VIGNON	Médecine générale
	REVOL	Médecine générale
	PLAUCHU	Médecine générale
	TRAEGER	Médecine générale
	MARION	Chirurgie générale
	MICHAUD	Chirurgie générale
	JAUBERT-de-BEAUJEU	- générale
	SAUTOT	Chirurgie générale
	GUILLEMIN	Chirurgie générale
	BURTHAULT	Obstétrique
	GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie
	FRANCOIS	Pédiatrie
	DEVIC	Médecine générale
	DESPIERRES	Médecine générale
	de MOURGUES	Chirurgie générale
	FRANCILLON	Chirurgie générale
	SAUBIER	Chirurgie générale
	COLOMB	Dermatologie
	COLIN	Médecine légale
	TOLOT F.	Médecine du Travail
	GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
	SCHOTT	Neuro-psychiatrie
	DUMONT	Obstétrique
	BONAMOUR	Ophtalmologie
	DURAND	Urologie

MM.	GARDE	Médecine générale
	PERRIN	Médecine générale
	LARBRE	Médecine générale
	MORNEX	Médecine générale
	NORMAND	Médecine générale
	MARET	Chirurgie générale
	DESCOTES	Chirurgie générale
	CHASSARD	Electro-radiologie
	ALLEGRE	Neuro-chirurgie
	HUGONNIER	Ophtalmologie
	FAYSSE	Orthopédie
	GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
	KALB	Pneumo-phtsiologie.

***

Examinateurs de la Thèse :

Président : M. SOHIER

Jury : M. MONNET

M. THIVOLET

M. RIFFAT

La Faculté de Médecine de LYON déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA MERE,

sa vie est un exemple de travail, de sacrifice et d'amour, je suis heureux de lui dédier ce travail en témoignage d'infinie reconnaissance pour tout ce qu'elle a fait pour moi.

A MA FEMME ET A MON FILS,

Avec toute ma tendresse.

A MA SOEUR ET A MON BEAU-FRERE,

par leur exemple et leurs conseils, ils furent pour moi de précieux guides.

A MES BEAUX-PARENTS,

AUX MIENS,

A MES AMIS,

A N O T R E P R E S I D E N T D E T H E S E

Monsieur le Professeur R. SOHIER

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de LYON
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Expert de l'O.M.S. pour les maladies à virus.

Il nous a inspiré et confié ce travail. Nous lui sommes infiniment reconnaissant de la bienveillance qu'il nous a témoignée et de l'aide si importante qu'il nous a apportée.

Qu'il veuille bien croire à notre entière gratitude et à notre profond respect.

A N O S J U G E S

Monsieur le Professeur MONNET

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de LYON.

Nous sommes très sensible au grand honneur qu'il nous fait en aceptant de juger cette Thèse.

Nous le prions de croire à toute notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé THIVOLET

Il a bien voulu faire partie de ce jury.

Nous lui en exprimons notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé RIFFAT

Nous le remercions d'avoir accepté de siéger parmi nos juges, et l'assurons de nos respectueux sentiments.

A MONSIEUR LE DOCTEUR N. BOULEZ

Médecin-chef de la Cité de l'Enfance.

Il nous a accueilli avec sympathie dans son service, nous faisant aimer la Pédiatrie. Sa personnalité et sa haute valeur médicale resteront pour nous un exemple.

Qu'il nous soit permis de lui témoigner ici toute notre respectueuse gratitude.

- I N T R O D U C T I O N -

Il apparait chaque jour plus clairement qu'une prophylaxie efficace de la grippe ne peut être mise en oeuvre que si l'on a été informé sans retard des cas de grippe pouvant annoncer l'évolution d'une épidémie.

On sait en effet que les mutations intervenant fréquemment dans les virus grippaux rendent nécessaire la préparation de vaccins contenant les souches antigéniquement identiques à celles qui interviennent dans le déterminisme de chaque épidémie.

Toutefois on ne saurait rechercher systématiquement le virus grippal, c'est-à-dire faire un prélèvement et un ensemencement sur oeuf embryonné à partir de tous les malades atteints d'une infection ayant les caractères cliniques de la grippe. On risquerait, en effet, d'effectuer un travail long et coûteux et cependant inutile car des virus autres que le virus de la grippe sont susceptibles de donner des infections dont les signes cliniques se rapprochent beaucoup de ceux de la grippe. En outre les premiers cas de grippe peuvent ne pas être cliniquement typiques et être confondus avec des infections aiguës des voies respiratoires d'autre nature.

On est alors conduit à admettre que le premier temps d'identification d'un cas de grippe peut être le diagnostic sérologique. Etant donné que la réaction de fixation du complément fournit la possibilité de déceler tous les cas d'infection grippale quel que soit le type ou le sous-type en

cause, puisque l'on a toujours retrouvé un antigène soluble commun aux divers sous-types antigéniques, on peut donc par la mise en oeuvre de cette réaction de fixation du complément déceler des cas de grippe authentique et procéder immédiatement chez des sujets ayant été en contact avec les positifs et qui présentent des symptomes d'infection grippale à des essais d'isolement du virus, lequel conduira alors à l'identification précise du sous-type antigénique intervenant dans l'épidémie.

Vu l'intérêt pratique d'être informé immédiatement de l'apparition des premiers cas de grippe, il peut être utile de chercher constamment à dépister ces premiers atteints. On peut donc penser que si un laboratoire de diagnostic effectue systématiquement chaque semaine des réactions de fixation du complément avec les deux antigènes solubles des virus grippaux le plus souvent en cause (type A et type B), il peut espérer être informé rapidement de l'évolution de cas de grippe par la constatation de réactions positives.

Or, la mise en oeuvre systématique au laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de LYON par le Professeur SOHIER de réactions de fixation du complément pour la grippe A et pour la grippe B a montré qu'une telle conception paraissait valable et que l'apparition de réactions sérologiques positives coïncidait avec le début des épidémies de grippe vraie.

Ayant pu effectuer depuis 1950 ces réactions sérologiques systématiques, le Professeur SOHIER nous a demandé d'établir le bilan des réactions de fixation du complément effectuées pour la grippe A depuis 1957 et de vérifier si cette prospection systématique continue pouvait fournir des informations valables. Nous avons donc repris l'étude de toutes les réactions sérologiques effectuées de janvier 1957 à juin 1962 et avons fait le bilan des réactions positives et des réactions négatives constatées chaque semaine sur une moyenne de 40 sérums.

Nous nous proposons dans cette étude de rappeler le

matériel et la méthode utilisée pour les réactions, et d'interpréter les résultats de ces réactions.

- De présenter sous forme de tableaux le bilan des réactions effectuées chaque semaine.
- D'interpréter ce bilan et de faire la critique de la méthode.
- De confronter les résultats des réactions et les caractéristiques des souches isolées.
- De présenter quelques études du même type.
- De dégager l'intérêt d'une telle prospection et ses modalités d'application.

***

- P R E M I E R E P A R T I E -

S E R O L O G I E

Chapitre I

MATERIEL -

Nous avons recherché année par année quel était le pourcentage respectif des différentes origines des sérums qui nous parviennent :

Pour l'année 1957

72,80 % des sérums provenaient des différents hôpitaux de LYON.
17,70 % provenaient du Centre Hospitalier régionale de MONTPELLIER.
5,5 % provenaient du Centre Hospitalier de GRENOBLE.
1,5 % provenaient d'un Hôpital de LILLE.
0,67 % provenaient de l'Hôpital militaire de MARSEILLE
0,67 % provenaient d'ALGER.
0,60 % provenaient de l'Hôpital militaire de TOULON.
0,22 % provenaient de NANTES.
0,09 % provenaient de SAINT-ETIENNE.

Pour l'année 1958

63,8 % des sérums provenaient des Hôpitaux de LYON.
20,30% du C.H.R. de MONTPELLIER.
12,50% du C.H.R. de GRENOBLE.

.../...

1,4 % d'ALGER.
0,60% de SAINT-ETIENNE.
0,40% d'ARLES.
0,40% de CLERMONT-FERRAND.
0,30% de PETITE-ROSSELLE.

Pour l'année 1959

81,30 % provenaient de LYON.
12 % du C.H.R. de GRENOBLE.
2 % du C.H.R. de MONTPELLIER.
2 % de l'Hôpital de CANNES.
1,40% de CLERMONT-FERRAND.
0,50% de SAINT-ETIENNE.
0,30% de NANTES.
0,20% de LILLE.

Pour l'année 1960

66,35 % provenaient de LYON.
24,32 % provenaient de GRENOBLE.
7 % provenaient de SAINT-ETIENNE.
0,75 % provenaient de CANNES.
0,75 % provenaient de BESANCON.
0,68 % provenaient de LAVAL.
0,60 % provenaient de LILLE.

Pour l'année 1961

66,12 % provenaient de LYON.
22,10 % provenaient de GRENOBLE.
9,11 % provenaient de SAINT-ETIENNE.
2,20 % provenaient de CLERMONT-FERRAND.
0,60 % provenaient de LAVAL.
0,60 % provenaient de CANNES.

Pour l'année 1962

66 % sont en provenance de LYON.
20,80 % sont en provenance de GRENOBLE.
10,12 % sont en provenance de SAINT-ETIENNE.
3,85 % sont en provenance de CLERMONT-FERRAND.

La prédominance du nombre de sérums provenant des différents hôpitaux de LYON est donc très nette, allant de 66 % du nombre total des sérums en 1962 à 81,30 % en 1959.

Il s'agit par conséquent de sérums de sujets hospitalisés, en grande majorité d'enfants. On obtient en effet plus aisément d'une famille l'hospitalisation d'un enfant que celle d'un adulte pour des raisons d'ordre purement psychologique, de plus une atteinte grippale peut prendre une physionomie sévère

chez ces jeunes sujets, raison supplémentaire pour laquelle les parents acceptent plus facilement le transport en milieu hospitalier. En 1961 et 1962 des nombreux sérums nous sont parvenus de l'Hôpital de la Charité à SAINT-ETIENNE, provenant du service du Docteur RIFFAT, il s'agit alors de vieillards.

L'idéal serait de pouvoir effectuer chez ces malades deux prélèvements de sang : l'un précoce dans les trois premiers jours de l'infection grippale, l'autre tardif 8 à 10 jours plus tard. Nous rencontrons de sérieuses difficultés pour obtenir ces deux sérums. L'hospitalisation intervient en effet le plus souvent trop tard pour que l'on puisse prélever le sérum " précoce ". Dans ces conditions nous nous efforçons d'obtenir 2 sérums " tardifs ", l'un prélevé entre le 8ème et le 15ème jour, le second entre le 15ème et le 25ème jour, mais là encore l'obtention du deuxième sérum " tardif " s'avère assez souvent difficile.

De plus il serait indispensable de pouvoir confronter les données cliniques avec les résultats du laboratoire, mais les observations des malades ne nous sont pas toujours communiquées ou le sont parfois de façon beaucoup trop succincte.

Les réactions sérologiques sont effectuées au rythme d'une série par semaine, sauf en période d'épidémie ou plusieurs séries sont examinées chaque semaine. Il convient de noter que lors de ces épidémies les sérums nous sont envoyés dans de meilleures conditions de prélèvement.

Peu de sérums nous parviennent au cours des mois d'été, principalement au mois d'août, et les réactions à effectuer en ce mois ne sont mises en oeuvre qu'avec celles de septembre.

***

Chapitre II

M E T H O D E

Préparation des antigènes :

Pendant plusieurs années, c'est la méthode de HOYLE qui a été utilisée, elle faisait intervenir un antigène préparé avec des broyats de souris infectées par voie nasale.

Actuellement, on lui préfère celle préconisée par le Comité d'Experts de l'ORGANISATION MONDIALE de la SANTE fondée sur la méthode de HOYLE mais utilisant pour la préparation des antigènes les broyats de membranes chorio-allantoïdiennes d'oeufs de poule infectée.

Comme seule la grippe à virus A fait l'objet de cette étude, nous n'envisagerons ici que la préparation des antigènes du groupe A selon la méthode dite "A".

On utilise des oeufs embryonnés de 10 à 11 jours. La souche employée est la souche PR 8 provenant du laboratoire de l'Institut Pasteur de PARIS conservée au congélateur à - 25° sous forme de liquide allantoïque infecté. Cette souche est inoculée après le 5ème et le 8ème passages effectués au laboratoire d'Hygiène. On inocule par voie allantoïque 0,1 ml. d'un liquide dilué à 10^{-3} ou 10^{-4}. Les oeufs sont placés 42 à 48 heures à 35°C. On prélève les membranes chorio-allantoïdiennes et les sacs amniotiques que l'on met en suspension dans l'eau physiologique (1 ml. par membrane). On ne prend ensuite pour préparer l'antigène, que les membranes des oeufs dont les liquides provoquent l'hémagglutination des hématies de poule (dépôt dans une plaque de verre à godets de 11 gouttes de liquide amniotique, puis de 11 gouttes de suspension d'hématies de poule à 1 % dans

du diluant de SALK. Lecture après 5 minutes.)

Les membranes prélevées peuvent attendre une nuit à - 4°. Le lendemain, on prélève ces membranes puis on lave les boîtes de Pétri qui les contenaient avec l'eau salée physiologique (à raison de 1 ml par membrane). Le mélange des membranes et de l'eau salée physiologique qui a servi à laver les boîtes est congelé à - 50° en plaçant le tube qui le contient dans un mélange d'alcool éthylique et de neige carbonique. Puis on décongèle à la température du laboratoire. Cette opération est refaite trois fois de suite. On centriguge alors à 3000 tours pendant 15 minutes (centrifugation horizontale suffisante). On prélève le surnageant et on ajoute 2 % de chloroforme. On agite vigoureusement et on place au réfrigérateur à 4° pendant une nuit. On centrifuge à 3000 tours pendant 15 minutes. Le liquide surnageant constitué est prélevé, réparti en ampoules de 0,2 et de 0,4 ml. et lyophilisé. Il peut être aussi conservé au moins 20 mois à + 4°.

Titrage des antigènes :

Les antigènes sont titrés par la méthode de BOERNER-LUKENS en présence d'un sérum de référence d'origine humaine. Ce sérum qui titre en général 1/128 est conservé congelé à - 25°. On détermine la plus haute dilution de l'antigène qui donne une fixation du complément (entre 75 % et 100 % soit + 3 ou + 4 selon la notation employée au laboratoire d'Hygiène) en présence de la dilution préalablement établie pour le sérum de référence.

On utilise pour les réactions deux unités d'antigène soit par exemple la dilution à 1/20, si la dilution limite a été de 1/40. Habituellement, ces antigènes sont engagés dans la réaction à la dilution de 1/20, correspondant à deux unités.

La réaction :

Nous ne ferons que rappeler ici les grandes lignes de cette technique, pour des renseignements complémentaires,

on pourra se référer à l'article de R. SOHIER, M. PEILLARD, J. GINESTE et J. FREYDIER (1956)[A].

Il s'agit de la méthode type KOLMER et BOERNER modifiée par R. SOHIER dans le but d'obtenir une micro-méthode plus économique. Cette micro-méthode en tube pour la réaction de fixation du complément (avec fixation à chaud) est effectuée dans des tubes spéciaux de 9 x 65 mm. et comportant une répartition des constituants avec des compte-gouttes donnant 45 à 50 gouttes par ml. Ces compte-gouttes spéciaux sont fabriqués au laboratoire en prenant des pipettes Pasteur finement effilées dont-on engage l'effilure dans la fente d'une plaque de duralumin ayant 8/10 mm. de large et l'on casse l'extrémité.

Préparation des éléments en présence :

- La dilution des sérums à expertiser est faite au rhéomètre de VERNES. Le diluant est une solution tampon véronal type MAYER-KRAFT.

- Nous avons vu ci-dessus que l'antigène est dilué de façon à contenir deux unités antigéniques.

- Le complément est fourni par le mélange de sérums de 25 à 30 cobayes conservé au congélateur à - 25°. Avant chaque réaction on procède à un titrage du complément en présence de l'antigène. L'unité de complément est donné par la dilution qui permet l'hémolyse totale en présence de deux unités de sérum hémolytique en une heure à 37°. (Le sérum hémolytique est celui de l'Institut Pasteur de PARIS, et pour chaque nouveau lot de sérum hémolytique on effectue un titrage établissant la dilution à laquelle il sera employé et qui correspond à deux unités hémolytiques).

On utilise pour la réaction deux unités de complément.

- Les hématies de moutons sont recueillies sur liquide d'ALSEVER, conservées à + 4°, lavées puis diluées à la concentration voulue soit 2 % en utilisant l'hématocrite.

Ainsi la réaction est effectuée avec :

.../...

1/50 de ml. de chacune de dilutions à expertiser .
I/50 de ml. d'antigène convenablement dilué, soit 2 unités .
I/25 de ml. d'une solution de complément contenant 2 unités .
I/25 de ml. de suspension d'hématies à 2% sensibilisées à 2 unités hémolytiques .

Elle se présente comme l'indique le tableau suivant :

	Tube pour la réaction						témoins sérum		Témoins généraux							
	I/8	I/16	I/32	I/64	I/128	I/256	I/8	I/16								
Sérums à expertiser (dilutions successives de I/8 à I/256 ou plus .	I gtte	I	I	I	I	I	I	I								
Antigènes (2 unités dans une goutte	I	I	I	I	I	I	I	I	I		I		I		I	
Complément (2 unités dans deux gouttes)	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II						
Complément (I unité dans deux gouttes)											II	II				
Complément (1/2 unité dans deux gouttes)													II	II		
Solution tampon véronal							I	I	I	II	I	II	I	II	III	IV
une nuit (14 à 16 heures à + 4°)																
Hématies (2%) sensibilisées à deux unités de sérum hémolytique	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II
une nuit au bain-marie à 37°																

Une modification a été épportée aux composants de cette réaction en ce qui concerne le complément : au lieu de prendre 2 unités, puis I unité, puis I/2, on utilise actuellement 2 unités puis I, 5 unités, I unité et 0,75 unité .

Lecture :

Elle se fait après trente minutes au bain-marie à 37°. Le degré d'hémolyse est apprécié comme suit :

+ + + + : hémolyse nulle
+ + + : hémolyse commençante mais au maximum de 25%
+ + : hémolyse de 75 % environ des hématies
+ : hémolyse de 75 % environ des hématies
0 : hémolyse totale

On ne compte comme positifs que les tubes pour lesquels on note: + + + +, c'est-à-dire ceux dans lesquels l'hémolyse est nulle, et ceux dont le résultat est : + + + , c'est-à-dire ceux où l'hémolyse est au maximum de 25 %.

Il convient de noter la régularité et la bonne reproductibilité de cette réaction. En effet, de janvier 1954 à décembre 1955, 3075 réactions de fixation du complément ont été effectuées au laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de LYON en ce qui concerne la grippe avec cette micro-méthode ; dans chacune de ces réactions ont toujours été engagés un ou plusieurs sérums de référence positifs, ce qui a permis de juger la fidélité de cette réaction.

Ainsi, pour le sérum humain MAL... référence 30.355, avec l'antigène type A (PR 8), en cinq mois le taux a été : 7 fois de 1/256, 1 fois entre 1/128 et 1/256, 1 fois de 1/128.

***

C H A P I T R E III

INTERPRETATION DES RESULTATS DES REACTIONS DE FIXATION DU COMPLEMENT

I) Interprétation faite sur deux sérums.

Il faut tout d'abord considérer les cas où l'interprétation se fait sur deux sérums, l'un précoce prélevé dans les trois premiers jours de la maladie, l'autre tardif prélevé huit à quinze jours plus tard.

On compare alors les titres d'anticorps trouvés dans ces deux sérums ; la réaction est considérée comme positive quand le titre du deuxième sérum, dit "tardif", est quatre fois plus élevé que celui du premier sérum dit "précoce". Il convient de préciser que la première dilution du sérum utilisée est celle de 1/8, et qu'on ne peut admettre lorsqu'elle donne un résultat négatif, que celle au 1/4 aurait pu fournir une réaction positive, ce qui exclut la signification d'un taux de positivité trouvé dans le deuxième sérum pour une dilution au 1/16. Cependant, on tient compte de ce titre en fonction des autres données biologiques, cliniques et épidémiologiques amenant à la considérer comme valable.

En 1956, R. SOHIER, M.DUTREY, J. GINESTE, M.PEILLARD ont publié une enquête sur III sujets chez lesquels ils avaient pu prélever un sérum précoce et un sérum tardif, au cours d'une épidémie de grippe A. La répartition des positivités s'établit comme suit : (le taux indiqué est celui atteint au moins une fois).

au 1/16 : 15 cas, soit 13,52 %
au 1/32 : 23 cas, soit 20,72 %

.../...

au 1/64 : 23 cas, soit 20,72 %
au 1/128 : 31 cas, soit 27,92 %
au 1/256 : 14 cas, soit 12,61 %
au 1/512 : 4 cas, soit 3,60 %
au 1/1024 : 1 cas, soit 0,90 %

ce que nous pouvons résumer selon le tableau N° 2 :

Tableau N° 2

Inverse du titre d'anticorps	16	32	64	128	256 et au delà	Total
nombre	15	23	23	31	19	III
%	13,52	20,72	20,72	27,92	17,11	

Cette même enquête a permis en outre à ses auteurs d'apprécier les délais dans lesquels la réaction de fixation du complément peut établir le diagnostic de grippe ; ils ont constaté que si le titre d'anticorps peut déjà être élevé dès le 2ème ou le 3ème jour de la maladie, par contre chez certains malades, il faut attendre le 7ème ou le 8ème jour pour constater une augmentation significative des anticorps. Dans tous les cas, au 8ème jour, tous les sérums de malades donnaient une réaction positive au moins à la dilution de 1/16.

Il n'est donc pas douteux que cette méthode, permettant la confrontation des titres d'anticorps présents dans les prélèvements successifs et en particulier dans un sérum "précoce" et "tardif" permet d'affirmer, lorsque la variation est suffisante, l'intervention d'un virus grippal.

II - Interprétation faite sur un seul sérum :

Nous nous proposons de rechercher dans quelle mesure une réaction de fixation

du complément effectuée sur un seul ou plusieurs sérums "tardifs" permet de savoir si un virus grippal est en cause et d'établir les titres significatifs d'une infection grippale.

Pour pouvoir utiliser la réaction de fixation du complément alors que nous ne possédons qu'un sérum tardif, il importe de connaître : d'une part, quels sont les titres d'anticorps atteints peu après l'évolution de la maladie, ce qui correspond habituellement à la période où sont effectués les prélèvements, et d'autre part, pendant combien de temps ces anticorps vont persister à un titre significatif.

La réponse peut être donnée en fonction des résultats obtenus dans deux types d'études :

- La première consiste à confronter les résultats de réactions de fixation du complément effectuées : d'une part chez des sujets témoins normaux ("tout-venant") vivant dans la même collectivité et en dehors de toute épidémie, avec celles effectuées d'autre part chez des sujets atteints de grippe identifiable par les signes cliniques, les conditions épidémiologiques d'apparition et aussi, quand cela était possible, par une augmentation du taux des anticorps dans deux sérums successifs.

- La deuxième consiste à suivre l'évolution des anticorps chez les grippés et à noter les délais dans lesquels la réaction de fixation du complément redevient négative.

La première étude a été faite au laboratoire d'Hygiène par M. PEILLARD, R. SOHIER et J. GINESTE (1955).

Les sujets témoins étaient 187 élèves de l'Ecole du Service de Santé au moment de leur arrivée à LYON en provenance de diverses régions de France.

Les sujets malades étaient, pour la plupart, des cas observés au cours d'une épidémie survenue en 1952-1953.

Les résultats s'établissaient comme suit :

Témoins 187 - réactions de fixation du complément négatives: 182

.../...

réactions de fixation du complément positives au 1/8: 4
réaction de fixation du complément positive au 1/16: 1
réaction de fixation du complément positive au 1/32: 0
réaction positive au 1/32 : 0

Malades 129,

réaction de fixation du complément négative : 0
réactions de fixation du complément positives au 1/8 :10
réaction de fixation du complément positives au 1/16: 17
réactions de fixation du complément positives au 1/32:30
réactions de fixation du complément positives au 1/64:23
réactions de fixation du complément positives au 1/128:27
réactions de fixation du complément positives au 1/256:15
réactions de fixation du complément positives au 1/512: 6
réaction de fixation du complément positive au 1/1024: 1

(il a été tenu compte des titres maximum atteints au cours ou au décours de la grippe).

Tableau N°3

inverse du titre d'anticorps		0	8	16	32	64	128	256 et au-delà	Total
sérums de sujets malades	nombre	0	10	17	30	23	27	22	129
	%		7,71	13,33	23,25	17,62	20,93	17,05	
sérums sujets dits "tout venant"	nombre	182	4	1	0	0	0	0	187
	%	97,16	2,13	0,53					

Il apparait que 79 % des grippés ont dans leur sérum un titre d'anticorps tel que leur sérum donne une réaction de fixation du complément positive pour la dilution de 1/32 et plus.

13 % seulement atteingnent le titre de 1/16 et 7,7% le titre de 1/7. De plus on constate que si des titres de 1/8 et de 1/16 ont pu être trouvés avec les sérums de sujets "tout venant" jamais le titre n'a dépassé 1/16 et encore ce titre n'a

été obtenu que pour 0,53 % des témoins.

D'après ces résultats, on peut admettre qu'une réaction de fixation du complément positive pour une dilution au 1/16 correspond dans la presque totalité des cas à une infection grippale, et que pour une dilution à 1/32, une positivité de la réaction permet d'affirmer avec le minimum de risques d'erreurs qu'une grippe a évolué récemment. Mais pour établir la date de début de la maladie, il faut auparavant établir les délais dans lesquels les anticorps apparus au cours de la maladie et donnant une réaction de fixation du complément disparaissent.

Pour cette deuxième étude, il a fallu s'efforcer de recueillir les sérums de grippés confirmés par une réaction de fixation du complément positives pendant plusieurs mois et ceci au cours de diverses épidémies. Les résultats ont été publiés par J. GINESTE dans sa thése en 1955 en ce qui concerne la grippe A. L'étude porte sur 205 sérums et sur 6 mois. Les titres d'anticorps maximum sont atteints entre le 13ème et le 25ème jour, ils diminuent ensuite progressivement, pouvant être élevés jusqu'au 2ème mois, mais sont, à de rares exceptions près, inférieurs à 1/16 à partir du 3ème mois. (Un seul cas positif au 1/32 au 4ème mois).

III) <u>Conclusions</u> :

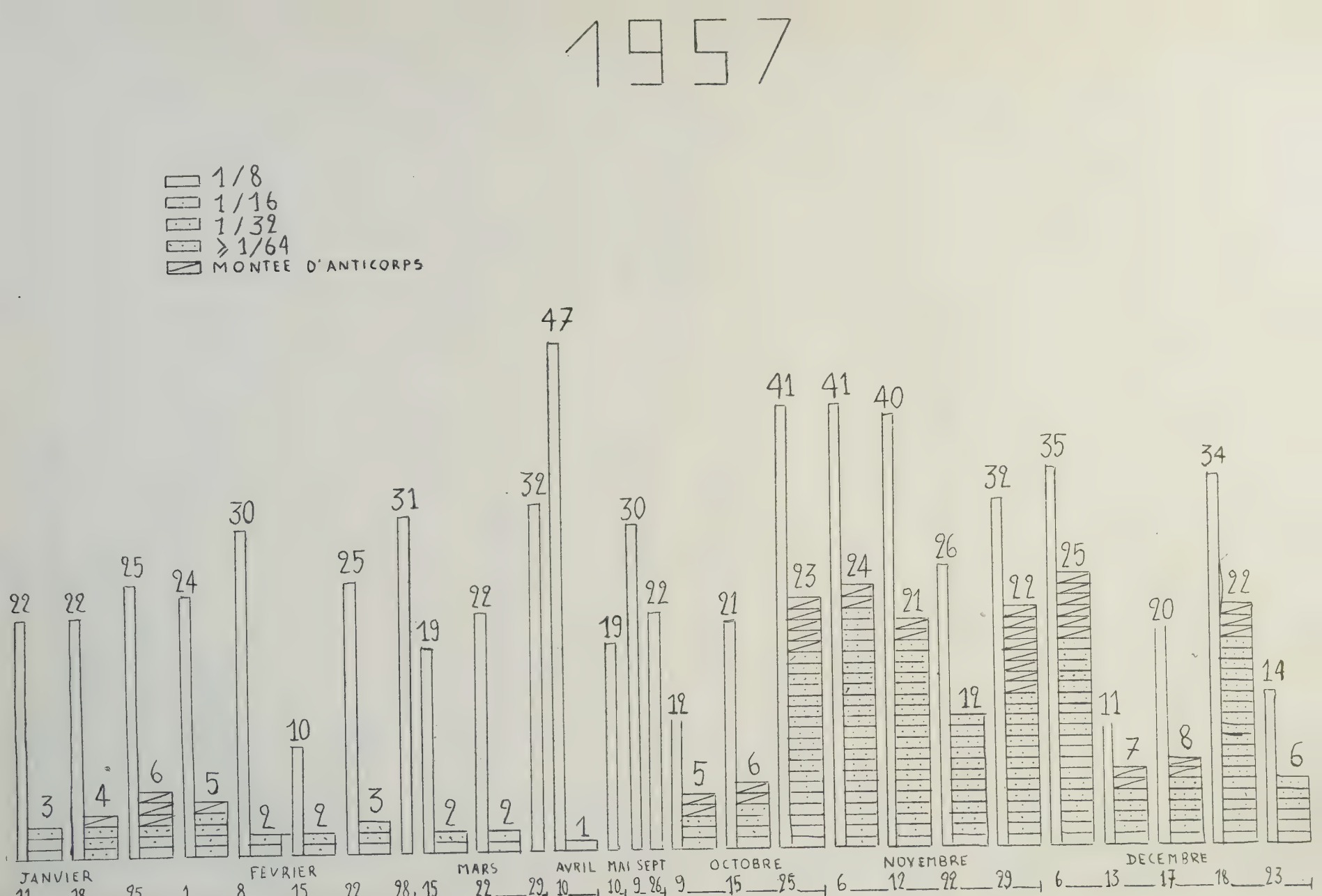
De l'ensemble de ces constatations, il ressort que si l'on observe dans deux sérums successifs, l'un précoce l'autre tardif une augmentation du titre des anticorps fixant le complément d'au moins quatre fois, on peut affirmer qu'il s'agit d'une grippe authentique et actuelle. Si l'on ne possède qu'un sérum tardif et que le titre des anticorps est supérieur ou égal à 1/128, il s'agit d'une grippe très récente remontant à la semaine ou à la semaine précédente, en précisant que plus le titre sera élevé plus il y aura de chances pour que l'infection se soit développée récemment. Si le titre est de 1/32 ou de 1/16 l'infection grippale remonte à plusieurs semaines et au maximum à 3 mois. Si le titre est de 1/8, l'atteinte remonte à plus de 3 mois.

*

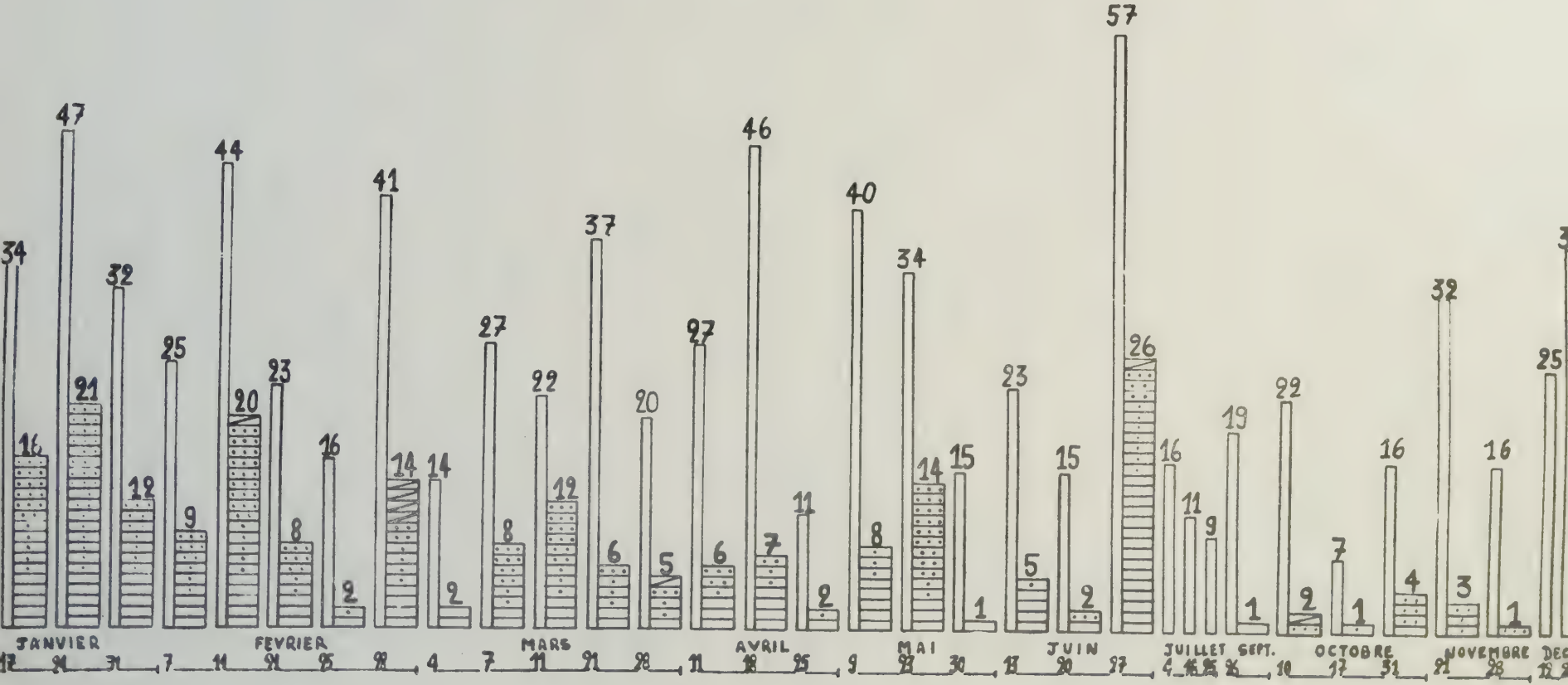
- D E U X I E M E P A R T I E -

BILAN DES REACTIONS HEBDOMADAIRES DE FIXATION DU COMPLEMENT

1957


1/8
1/16
1/32
⩾ 1/64
MONTEE D'ANTICORPS
22 22 25 24 30 10 25 31 19 22 32 47 1 19 30 22 12 5 21 6 41 23 41 24 40 21 26 12 32 22 35 25 11 7 20 8 34 22 14 6
3 4 6 5 2 2 3 2 2 2 5 6 7 8 6
JANVIER
11 18 25
FEVRIER
1 8 15 22
MARS
1 8 15 22 29
AVRIL
10
MAI
10
SEPT
9 26
OCTOBRE
9 15 25
NOVEMBRE
6 12 22 29
DECEMBRE
6 13 17 18 23

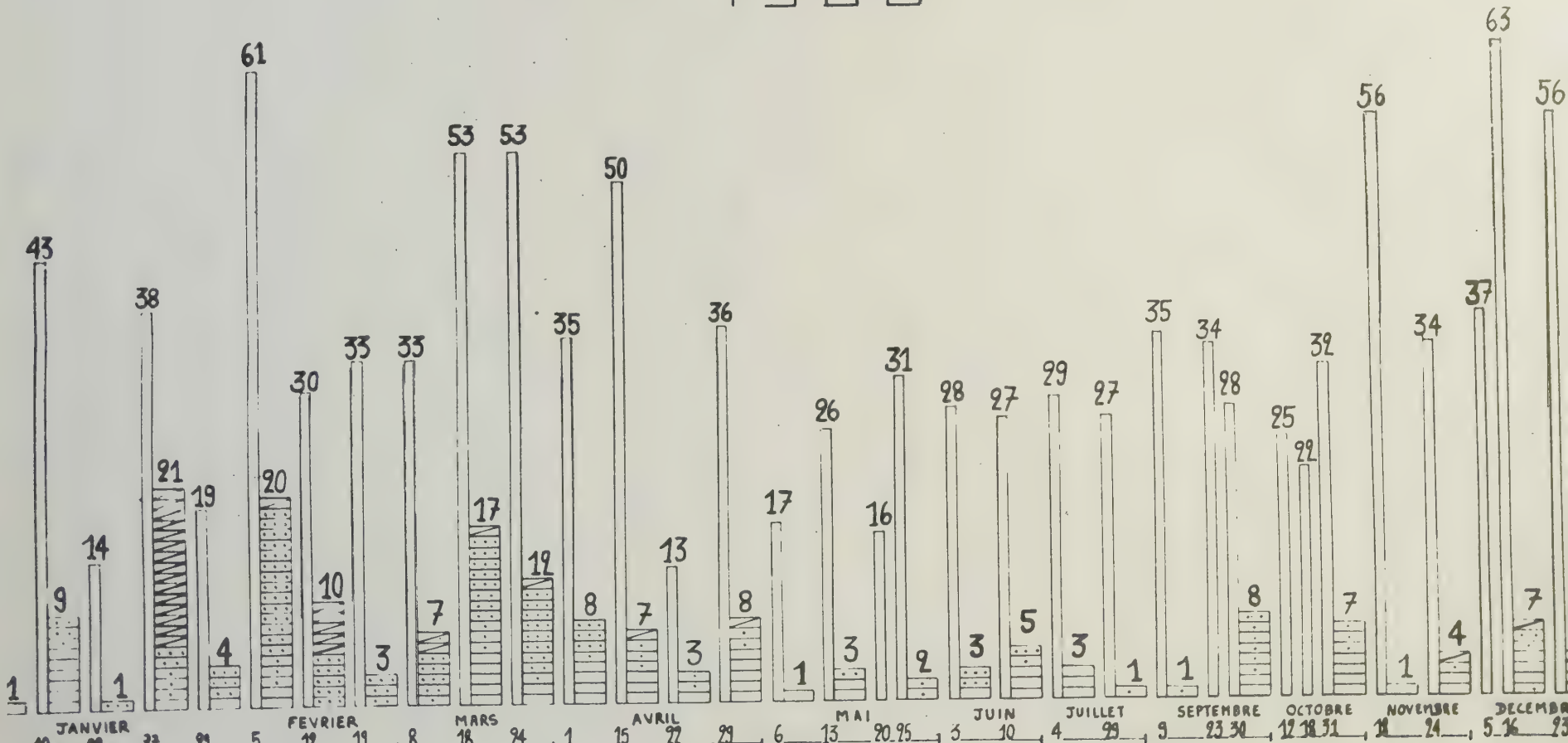
1958


34
16
47
21
32
18
25
9
44
20
23
8
16
2
41
14
14
2
27
8
22
12
37
6
20
5
27
6
46
7
11
2
40
8
34
14
15
1
23
5
15
2
57
26
16
11
9
19
1
22
2
7
1
16
4
32
3
16
1
25
JANVIER
FEVRIER
MARS
AVRIL
MAI
JUIN
JUILLET
SEPT.
OCTOBRE
NOVEMBRE

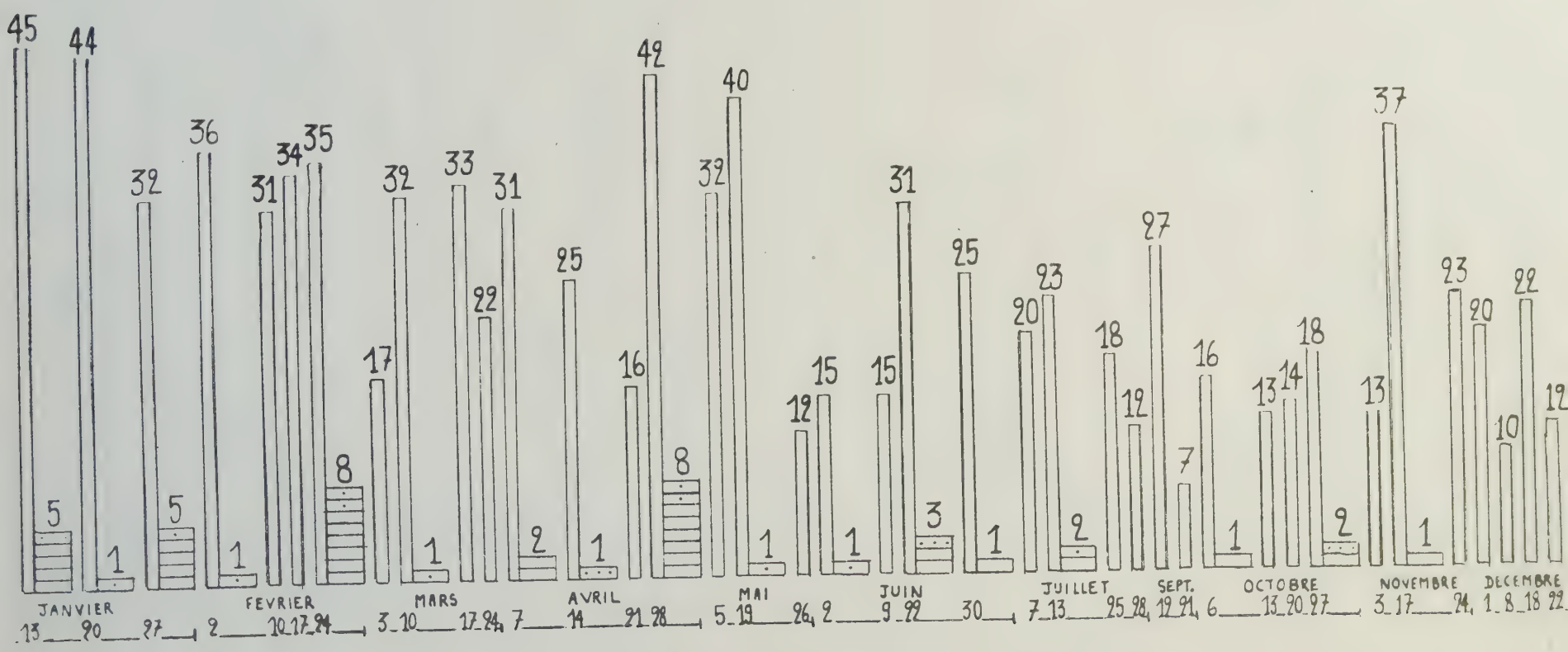
1959

JANVIER
FEVRIER
MARS
AVRIL
JUIN
JUILLET
SEPTEMBRE
OCT
NOVEMBRE
DECEMBRE

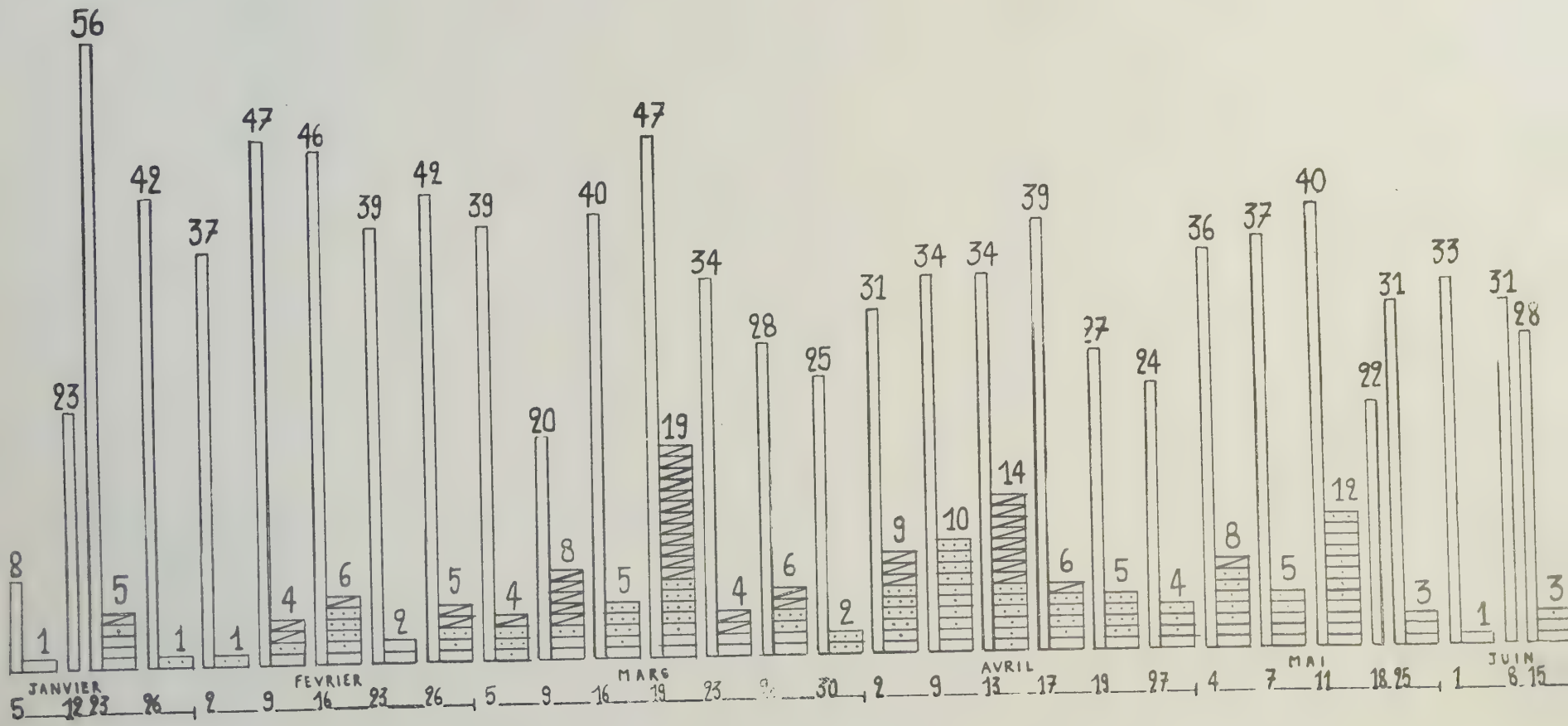
1960

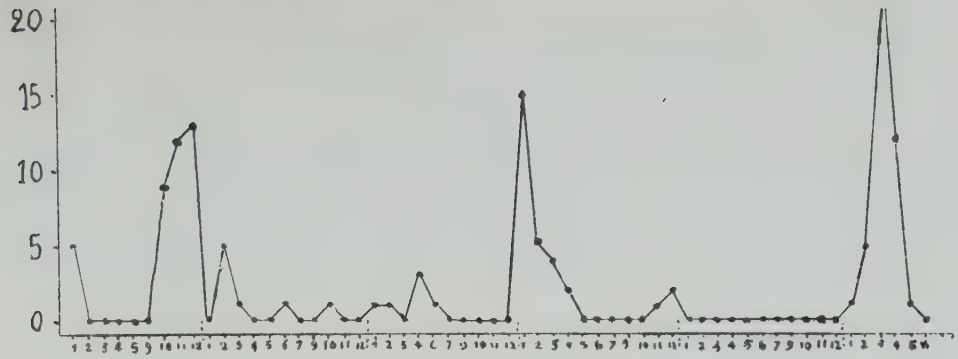

JANVIER
FEVRIER
MARS
AVRIL
MAI
JUIN
JUILLET
SEPTEMBRE
OCTOBRE
NOVEMBRE
DECEMBRE

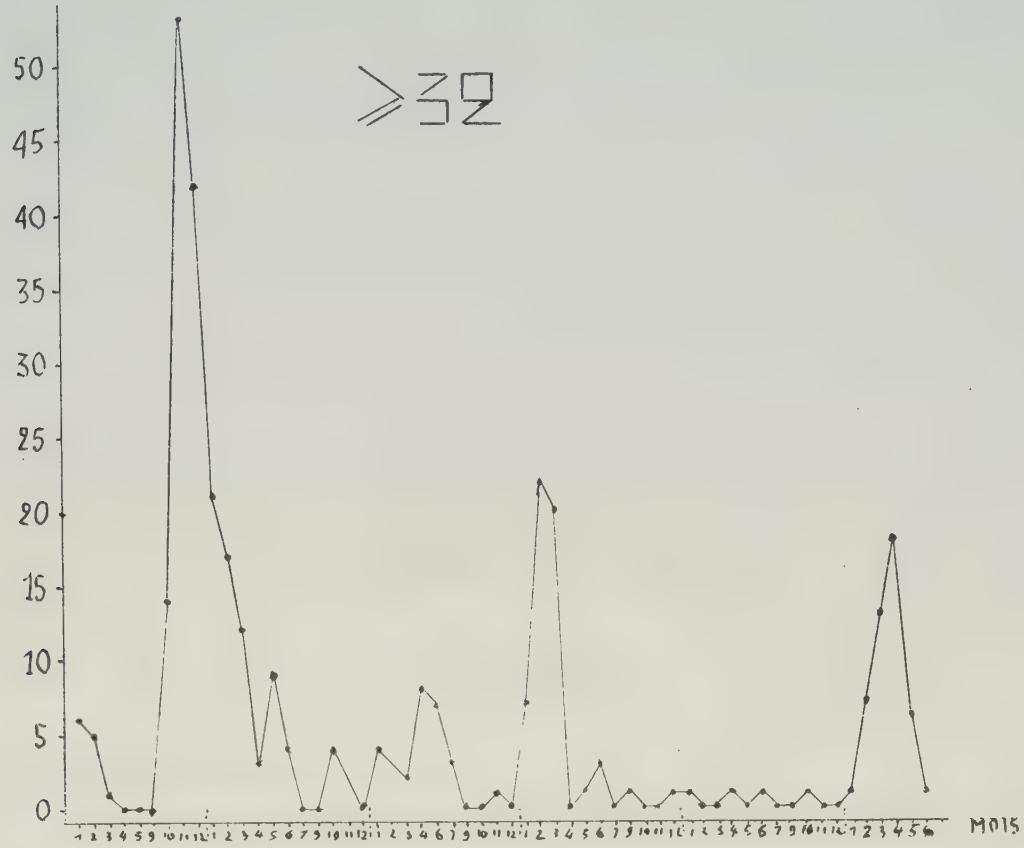
1961

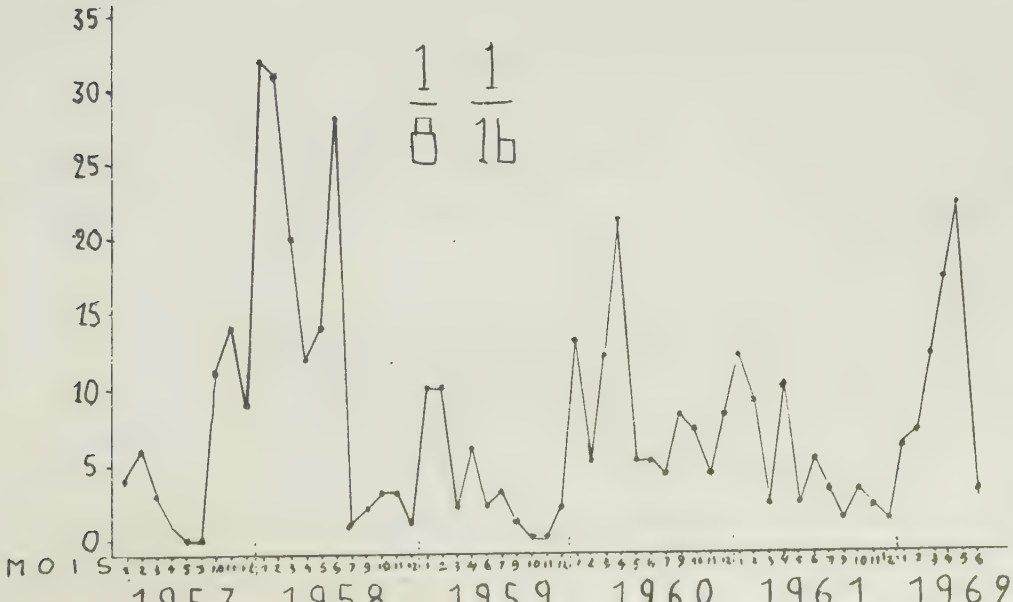

45 44 5 1
32 5
36 1
31 34 35 8
17 32 1
33 22 31 2
25 1
16 42 8
32 40 1
12 15 1
15 31 3 1
20 23 2
18 12 27 7 16 1
13 14 18 2
13 37 1
23 20 10 22 12
JANVIER
13 90 97
FEVRIER
2 10 17 24
MARS
3 10 17 24
AVRIL
7 14 21 28
MAI
5 19 26
JUIN
2 9 22 30
JUILLET
7 13 25 28
SEPT.
12 21
OCTOBRE
6 13 20 27
NOVEMBRE
3 17 24
DECEMBRE
1 8 18 22

1962


8
1
23
56
5
42
1
37
1
47
4
46
6
39
2
42
5
39
4
20
8
40
5
47
19
34
4
28
6
25
2
31
9
34
10
34
14
39
6
27
5
24
4
36
8
37
5
40
12
22
31
3
33
1
31
28
3
JANVIER
5 12 19 26
FEVRIER
2 9 16 23 26
MARS
5 9 16 19 23 30
AVRIL
2 9 13 17 19 27
MAI
4 7 11 18 25
JUIN
1 8 15


20
15
10
5
0


≥39
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
MOIS


1/8 1/16
35
30
25
20
15
10
5
0
MOIS
1957 1958 1959 1960 1961 1969

- T R O I S I E M E P A R T I E -

INTERPRETATION DU BILAN DES REACTIONS HEBDOMADAIRES DE FIXATION DU COMPLEMENT

Chapitre I

INTERPRETATION :

Partant des données établies dans le chapitre II qui nous ont permis de déterminer les titres d'anticorps significatifs d'une affection dûe au virus grippal, nous allons nous efforcer d'interpréter le bilan des réactions hebdomadaires de fixation du complément mises en oeuvre au laboratoire d'Hygiène, d'en tirer des informations d'ordre épidémiologique, de dégager l'intérêt d'une telle prospection et ses modalités d'application.

Nous envisagerons tout d'abord les cas de grippes authentiques matérialisées par l'augmentation du titre des anticorps au cours de deux réactions successives, puis les sérums de titre supérieur ou égal à 1/32 représentant les titres significatifs d'une atteinte grippale récente, enfin les sérums

titrant 1/8 et 1/16 c'est-à-dire présumant d'une grippe ancienne.

I) Augmentation du taux des anticorps au cours de plusieurs réactions successives.

En 1957, après avoir relevé quelques cas en janvier (5), nous ne notons aucune montée d'anticorps de février à septembre - 9 montées en octobre - 13 en novembre et 14 en décembre, nous indiquent l'acmé de cette épidémie qui cesse le mois suivant.

Les 5 cas que l'on constate en février seront les plus nombreux pour l'année 1958, avec seulement 1 cas en mars, 1 en juin et 1 en octobre.

En 1959, une montée d'anticorps en janvier, une en février, 3 en avril, nous montrent que cette année fut exempte de toute épidémie importante.

Par contre, en 1960, dès le mois de janvier, une épidémie atteint d'emblée son maximum avec 15 cas, s'estompe avec 5 cas en février, 4 en mars, 2 en avril et seulement 3 cas de mai à décembre.

Aucun des sérums examinés au laboratoire au cours de l'année 1961 n'a révélé de montée d'anticorps.

Pendant le premier semestre 1962, par contre, le nombre des cas passe de 1 en janvier à 6 en février et à 22 en mars pour retomber à 12 en avril, à 1 en mai et à zéro en juin, nous révélant une épidémie ayant son maximum en mars et ayant disparu en deux mois.

Donc de janvier 1957 à juin 1962, nous relevons trois importantes épidémies de grippe à virus A :

- l'une ayant son acmé en décembre 1957
- l'autre en janvier 1960
- le dernier en mars 1962

Par ailleurs, il convient de noter qu'en janvier 1957, les 5 cas constatés pouvaient correspondre à une petite poussée inter-

épidémique.

De même l'année 1958 et le premier semestre 1959 nous fournissent presque chaque mois quelques cas qui peuvent vraisemblablement être rapportés à l'importante épidémie de décembre 1957, laquelle aurait mis fort longtemps à s'éteindre

On remarque enfin en novembre et en décembre 1960 quelques cas peu nombreux, traduisant une petite poussée ou représentant les derniers cas de l'épidémie de janvier 1960.

2) Sérums de titre supérieur ou égal à 1/32 :

Nous ne notons que quelques cas: 6 en janvier, 5 en février et un en mars 1957, puis aucun cas d'avril à septembre. Octobre avec 14 cas, novembre avec 53, décembre avec 42, confirment la présence d'une importante épidémie à cette époque. Elle se poursuit en janvier, février, mars 1958 avec successivement : 22 - 17 - et 12 cas. Avril ne nous fournit que 3 cas, par contre en mai nous en retrouvons 9, puis 4 en juin, zéro de juillet à septembre, à nouveau 4 en octobre, 8 en novembre, zéro en décembre.

L'année 1959 ne nous montre que peu de sérums de titre supérieur ou égal) 1/32 mais d'une façon assez constante pendant quelques mois : 4 en janvier, 3 en février, 2 en mars, 8 en avril, 7 en juin, un seul cas par contre de septembre à décembre.

En 1960, janvier avec 7 sérums, février avec 22, mars avec 20, désignant une nouvelle épidémie assez brève puisqu'on ne relève aucun cas en avril, un en mai, 3 en juin et 2 cas de juillet à décembre.

On ne trouve que 4 sérums de titre supérieur ou égal à 1/32 de janvier à décembre 1961. L'année 1962 s'annonçait fort calme avec un seul cas en janvier, mais les 7 cas trouvés en février, les 13 du mois de mars, les 18 du mois d'avril, traçaient une nouvelle épidémie disparaissant assez rapidement avec 6 cas en mai et un seul en juin.

La courbe de ces sérums de titre supérieur ou égal à 1/32, avec les trois "pics" représentant trois épidémies en décembre 1957, février 1960 et avril 1962 est donc presque rigoureusement superposable à celle des montées d'anticorps, ce qui confirme nos conceptions quant à la valeur du titre significatif de 1/32 et plus, c'est-à-dire que de tels titres trouvés dans un sérum permettent de rapporter avec certitude l'affection en cause à un virus grippal.

Les titres d'anticorps trouvés dans un seul sérum tardif conjointement à ceux présentant une augmentation d'au moins 4 fois par rapport à un sérum précoce dont les titres les plus élevés soit 1/128 et plus, alors que nous allons trouver les titres plus faibles de plus en plus nombreux en nous éloignant du "pic" des montées d'anticorps.

Ainsi pour l'épidémie de décembre 1957, le nombre de sérums de titre supérieur ou égal à 1/64 est le plus élevé en novembre et en décembre avec 36 et 31 cas puis diminue régulièrement avec 15 cas en janvier, 12 en février et 7 en mars.

3) Sérums titrant 1/8 et 1/16 :

Ces sérums, au nombre de 6 en février 1957 restent peu nombreux jusqu'en automne où l'ascension se dessine avec 11 cas en octobre, 14 en novembre mais seulement 9 en décembre.

En janvier 1958, le nombre sérums atteint 32, puis 31 en février, 20 en mars, 12 en avril. Une nouvelle montée se présente alors avec 14 sérums en mai, 28 en juin, mais seulement 3 de juillet à décembre.

En 1959, on relève 30 sérums titrant 1/8 et 1/16 au cours du premier semestre, mais seulement 6 de juillet à décembre.

En janvier 1960, 14 sérums dont dénombrés, seulement 5 en février, mais 12 en mars et 21 en avril, puis la courbe se stabilise avec 4 à 8 sérums par mois.

Il y a un maximum de 12 sérums en 1961 au cours du mois de janvier, 9 en février, 10 en avril et 19 pour les huit autres mois.

La courbe est ascendante en 1962, atteignant son acmé au mois de mai et se représentant comme suit : 6 sérums en janvier, 7 en février, 12 en mars, 17 en avril et 22 en mai pour retomber à 3 en juin.

Bien que la courbe de ces sérums titrant 1/8 et 1/16 au cours de ces conq ans et demi pendant lesquels nous les avons suivis soit beaucoup plus tourmentée que la précédente on retrouve quand même les trpis épidémies précédemment notées aux dates suivantes :

- janvier 1958 pour la première
- avril 1960 pour la deuxième
- mai 1962 pour la troisième.

***

Etant assurés par les résultats précédents de la réalité sérologique de trois épidémies distinctes, leur situation dans le temps appelle maintenant les remarques suivantes :

Pour la première épidémie, la courbe des montées d'anticorps atteint son acmé en novembre et en décembre 1957, celle des sérums de titre supérieur ou égal à 1/32 en novembre 1957 et celle des sérums titrant 1/8 et 1/16 en janvier 1958.

En ce qui concerne la deuxième épidémie :

- nombre maximum de montées d'anticorps en janvier 1960
- nombre de sérums de titre supérieur ou égal à 1/32 en février 1960
- nombre maximum de sérums titrant 1/8 et 1/16 en avril 60

Quant à la troisième épidémie :

- maximum de montées d'anticorps en mars 1962
- maximum de sérums titrant 1/32 et plus en avril 1962
- maximum de sérums titrant 1/8 et 1/16 en mai 1962

En conséquence, exception faite pour la première épidémie où

les montées d'anticorps et les sérums de titre supérieur ou égal à 1/32 atteignent leur maximum à la même date, on constate une succession des trois résultats sérologiques dans le temps avec tout d'abord les montées d'anticorps décelant la grippe actuelle, puis environ un mois après ce sont les sérums de titre supérieur ou égal à 1/32 qui dominent, témoignant de la continuité de l'épidémie et enfin, un à deux mois plus tard nous trouvons les sérums titrant 1/8 et 1/16 qui annoncent la fin de l'épidémie.

Si nous essayons d'apprécier le rythme d'évolution d'une épidémie, nous constatons que son apparition est rapide, le nombre de sérums où l'on retrouve des montées d'anticorps nous le prouve : soit pour l'épidémie de 1957, zéro cas en septembre, 9 en octobre, 13 en novembre, pour l'épidémie de 1960, zéro cas en décembre, puis brusquement 15 en janvier - pour l'épidémie de 1962 6 cas en février et 22 en mars.

Par la disparition de l'épidémie est beaucoup plus lente, elle se matérialise par la rencontre de nombreux sérums titrant 1/8 et 1/16 : soit l'épidémie de 1957, ayant son acmé en novembre et décembre, il nous faut attendre le mois de juillet pour voir le nombre de sérums titrant 1/8 et 1/16 retomber à 1. De même pour l'épidémie de janvier 1960, si l'on ne note plus aucune montée d'anticorps en mai, aucun sérum titrant 1/32 et au-delà en juillet, nous trouvons encore 8 sérums titrant 1/8 et 1/16 en septembre, 7 en octobre et 4 en novembre.

Nous pouvons également noter sur les tableaux synoptiques deux poussées inter-épidémiques de faible importance, l'une en avril 1959 avec trois montées d'anticorps et 8 sérums de titre supérieur ou égal à 1/32 au cours de ce mois et qui se termine en septembre avec un seul sérum titrant 1/8, l'autre en décembre 1960.

Il nous est donc possible à l'aide de ces résultats de réactions sérologiques, de voir naître, se développer et décroître une épidémie, ayant admis qu'un sérum révélant une

augmentation du taux des anticorps fixant le complément par rapport à un précédent signifie : grippe actuelle certaine, qu'un sérum de titre significatif, c'est-à-dire titrant 1/32 et plus, signifie infection grippale récente et enfin qu'un sérum titrant 1/8 ou 1/16 présume d'une atteinte déjà plus ancienne (plus de 3 mois).

L'épidémiologiste sera donc à même de prévoir le début d'une épidémie en constatant lors de plusieurs réactions de fixation du complément, successives, une augmentation du taux des anticorps dans les sérums ou lorsque de nombreux sérums avec des réactions positives à un taux supérieur ou égal à 1/32 lui parviendront. De même en s'apercevant du nombre élevé de réactions dont le taux est inférieur ou égal à 1/16, il pourra annoncer la queue de l'épidémie.

Grâce à la mise en oeuvre systématique chaque semaine de ces réactions de fixation du complément, le laboratoire de diagnostic sera immédiatement informé des premiers cas de grippe. Ce laboratoire sera donc à même de révéler précocement l'apparition d'une épidémie avant que celle-ci prenne une allure identifiable par les seules données cliniques et épidémiologiques; dès lors, il pourra procéder à l'isolement du virus et à l'identification du sous-type antigènique en cause dans le déterminisme de cette épidémie, d'où possibilité de préparer un vaccin approprié.

Le médecin praticien retirera donc un bénéfice certain de cette technique ; on connait le nombre important de formes cliniquement atypiques d'infection grippale, et leur diagnostic ne peut être souvent fait qu'après l'extension de l'épidémie. Etant informé de l'éclosion de cette épidémie dès la constatation des premiers cas sérologiquement prouvés, le médecin praticien pourra mettre en oeuvre très précocement donc très efficacement les mesures de thérapeutique et de prophylaxie qui en découlent.

***

Chapitre II

AVANTAGES DE LA REACTION DE FIXATION DU COMPLEMENT ET CRITIQUE DE CETTE METHODE

1) Supériorité de la réaction de fixation du complément sur la réaction d'inhibition de l'hémagglutination.

La réaction de fixation du complément a été la première technique sérologique mise en oeuvre pour le diagnostic de la grippe à la suite des travaux de HOYLE, mais c'est surtout à la réaction mettant en évidence les anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination, dite "réaction de HIRST" que l'on a fait appel pendant fort longtemps.

Dans un article paru en 1956, R. SOHIER, M. DUTREY, J. GINESTE, M. PEILLARD mettaient l'accent sur l'insuffisance de cette réaction d'inhibition de l'hémagglutination dans la pratique diagnostique : en effet, il ne leur a pas paru possible d'identifier une grippe au moyen d'une réaction d'inhibition de l'hémagglutination réalisée sur un seul sérum tardif, alors que nous avons montré dans un chapitre précédent que très souvent la réaction de fixation du complément nous a donné un résultat significatif d'une infection récente dans les mêmes conditions.

De plus la mise en oeuvre de la réaction d'inhibition de l'hémagglutination exigeant la connaissance du sous-type en cause, demande l'isolement préalable du virus, d'où difficultés et retard dans le diagnostic et le dépistage d'une épidémie.

Cependant, on ne saurait méconnaître la valeur de la réaction d'inhibition de l'hémagglutination en ce qui concerne

l'identification des souches, c'est en effet cette réaction qui, réalisée au laboratoire d'Hygiène avec des sérums de référence, les uns obtenus chez la poule, d'autres recueillis lors d'une épidémie à virus dûment identifiée, a permis à R. SOHIER et collaborateurs de savoir si le virus en cause dans une épidémie en 1953 était du type A' (FMI), détermination toujours confirmée par le Centre International de la grippe. En outre, lors de cette même épidémie, si la réaction de fixation du complément avait permis de rapporter les infections grippales aux virus du groupe A, la réaction d'inhibition de l'hémagglutination avait donné une précision plus grande en révélant pour certains sérums, une inhibition plus marquée pour les hématies hémagglutinées par le virus du sous-groupe A' (FMI) que pour celles hémagglutinées par le virus A (PR8).

Néanmoins la réaction de fixation du complément présente d'énormes avantages pratiques : effectuée avec des antigènes "solubles", elle fournit rapidement, avant même que le nouveau type ou sous-type en cause ait été identifié et alors que la réaction d'inhibition de l'hémagglutination ne peut être employée, des renseignements permettant de déceler des cas d'infection grippale et cela le plus souvent avec un seul sérum tardif.

2) Critique de la méthode :

Il convient de rappeler les échecs possibles de cette réaction chez les nourrissons et les jeunes enfants.

R. SOHIER a constaté et publié (1960) qu'un certain nombre de sujets pouvant être considérés en fonction de critères cliniques et épidémiologiques comme atteints de grippe ne paraissaient pas avoir élaboré d'anticorps contre les antigènes solubles A et A^2 alors qu'ils en avaient produit qui réagissaient avec l'antigène viral A^2.

On peut résumer ces constatations selon le tableau suivant :

.../...

Antigènes	titre d'anticorps	AGES						
		0-12 mois	13-24	25-36	4-10 ans	11-20	21-50	51-80
viral asiatique (A^2)	+ de 16	7	13	9	19	7	16	9
	8							
	- de 8							
soluble asiatique (A^2)	+ de 16	1	4	3	18	5	16	8
	8					2		
	- de 8	6	9	6	1			1
soluble PR8 (A)	+ de 16	1	2	1	11	1	9	6
	8				3	3	3	
	- de 8	6	11	8	5	3	4	3

Le nombre de défaillance constatées avec l'antigène soluble PR8 (A) était important : 41 sur 80 soit 51,25 % réparties comme suit :

- de 0 à 36 mois : 2I sur 29
- de 4 à 10 ans : 5 sur 19
- de 11 à 20 ans : 3 sur 7
- de 21 à 80 ans : 7 sur 25

Avec l'antigène soluble A^2 les discordances globales étaient beaucoup moins importantes (27,5 %) soit 22 sur 80 mais étaient retrouvées de façon notable de 0 à 36 mois (20 sur 29), très faibles de 4 à 20 ans (1sur 16), nulles de 11 à 50 abs (0 sur 23), très faibles de 51 à 80 ans (1 sur 9)

La négativité de réaction de fixation du complément avec antigène soluble A avait déjà été constatée, mais seulement sur quelques cas de grippe du nourrisson par ANDERSON et coll. (1950) en Australie et par GRIST en Grande-Bretagne.

Au même moment où R. SOHIER faisait ces observations, HENLE et coll. (1958) signalaient également que les réactions de fixation du complément étaient plus souvent négatives chez le nourrisson que chez l'adolescent et l'adulte.

Il semble donc bien s'agir d'un phénomène retrouvé par plusieurs auteurs et qui parait correspondre à une inaptitude du nourrisson à élaborer des anticorps contre le facteur soluble des virus grippaux.

Il en résulte que pour ces nourrissons, l'utilisation d'antigènes viraux est indispensable mais là encore, la mutation toujours possible du virus est une cause d'échec possible de la réaction de fixation du complément.

Du point de vue épidémiologique, les conséquences sont importantes, il découle des données précédentes que pour faire une étude épidémiologique valable, il faudra qu'elle comporte une proportion de 2/3 au moins d'adolescents ou d'adultes.

***

- Q U A T R I E M E P A R T I E -

CONFRONTATION DES DONNEES SEROLOGIQUES ET DES DONNEES VIROLOGIQUES

Il pouvait être utile de confronter les résultats fournis par la propection systématique faite grâce à la réaction de fixation du complément avec les souches isolées chaque année soit en France, soit dans le monde, ou bien à défaut d'isolement des souches, avec les résultats des réactions d'inhibition de l'hémagglutination permettant de définir les types et sous-types en cause.

Chapitre I

Constatations faites au laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de LYON.

D'une part des souches ont été isolées,

d'autre part, des réactions d'inhibition de l'hémagglutination ont été effectuées.

a) Méthode utilisée pour l'isolement des souches, et différentes souches isolées:

La méthode consiste en un lavage de gorge avec de l'eau distillée (10 cc) au début de l'infection, le liquide étant rejeté dans un flacon contenant de la Pénicilline (on utilise un flacon de 100.000 unités de Pénicilline dans 10 ml. on en laisse 1 ml soit 10.000 unités auxquelles on ajoute les 10 ml du liquide de lavage de gorge). Les liquides de lavage qui doivent être renvoyés le plus rapidement possible au laboratoire sont placés au réfrigérateur (0 à - 4°) peu après le prélèvement puis transférés dans un congélateur (- 20 à - 25°) dès que possible et 24 heures au maximum après dépôt au réfrigérateur.

On peut également utiliser l'écouvillonnage avec trempage de l'écouvillon dans la solution utilisée pour le lavage.

L'inoculation dans l'oeuf est faite par voie amniotique après 1 à 98 jours de stockage. Il faut insister d'une part sur la nécessité d'un prélèvement précoce (2 jours au plus après le début de l'infection), d'autre part d'un personnel entraîné à ce genre de prélèvement, enfin sur la grande importance de la rapidité de l'envoi des liquides de prélèvement au laboratoire. L'inobservance d'une de ces conditions primordiales a malheureusement été la cause de plusieurs échecs de tentative d'isolement du virus lors d'une épidémie. Les conditions dans lesquelles opère le laboratoire d'Hygiène sont rendues d'autant plus aléatoires qu'il est difficile d'obtenir des hôpitaux que les prélèvements soient faits en temps utile, réalisées d'une façon satisfaisante et expédiés dans les délais convenables. Ce fait justifierait à lui seul l'intérêt de la réaction de fixation du complément.

Pour les raisons précitées le nombre des souches isolées a été faible ou même au cours de certaines épidémies impossible.

- Souches isolées :

Lors de l'épidémie de 1957, 4 souches ont été isolées au laboratoire d'Hygiène, dont 2 ont été adressées au Centre Mondial de la grippe créé à LONDRES par l'Organisation Mondiale de la Santé pour détermination du sous-type, et 2 ont été identifiées au laboratoire.

BERTHEAS en Octobre 1957
classée par l'O.M.S. sous le numéro : A LYON 500/57.

COLOMB en octobre 1957
classée par l'O.M.S. sous le numéro : A LYON 501/57.

BLANCHET en octobre 1957
souche non typée.

POMPON en octobre 1957
souche non typée.

Lors de l'épidémie de 1960, aucune souche n'a été isolée.

Lors de l'épidémie de 1962, on a isolé 5 souches dont 4 ont été typées par le Centre Mondial de la Grippe et une identifiée au laboratoire.

BESNIER en mars 1962
classée par l'O.M.S. sous le numéro A_2 LYON 807/62.

THIOLLIER en mars 1962
classée par l'O.M.S. sous le numéro A_2 LYON 809/62.

NAPIERALA en mars 1962
classée par l'O.M.S. sous le numéro A_2 LYON 810/62.

BROUILLET en mars 1962
classée par l'O.M.S. sous le numéro A_2 LYON 811/62.

MICHAUD en mars 1962
souche non typée.

b) Recherche d'une mutation possible des souches d'une épidémie à l'autre.

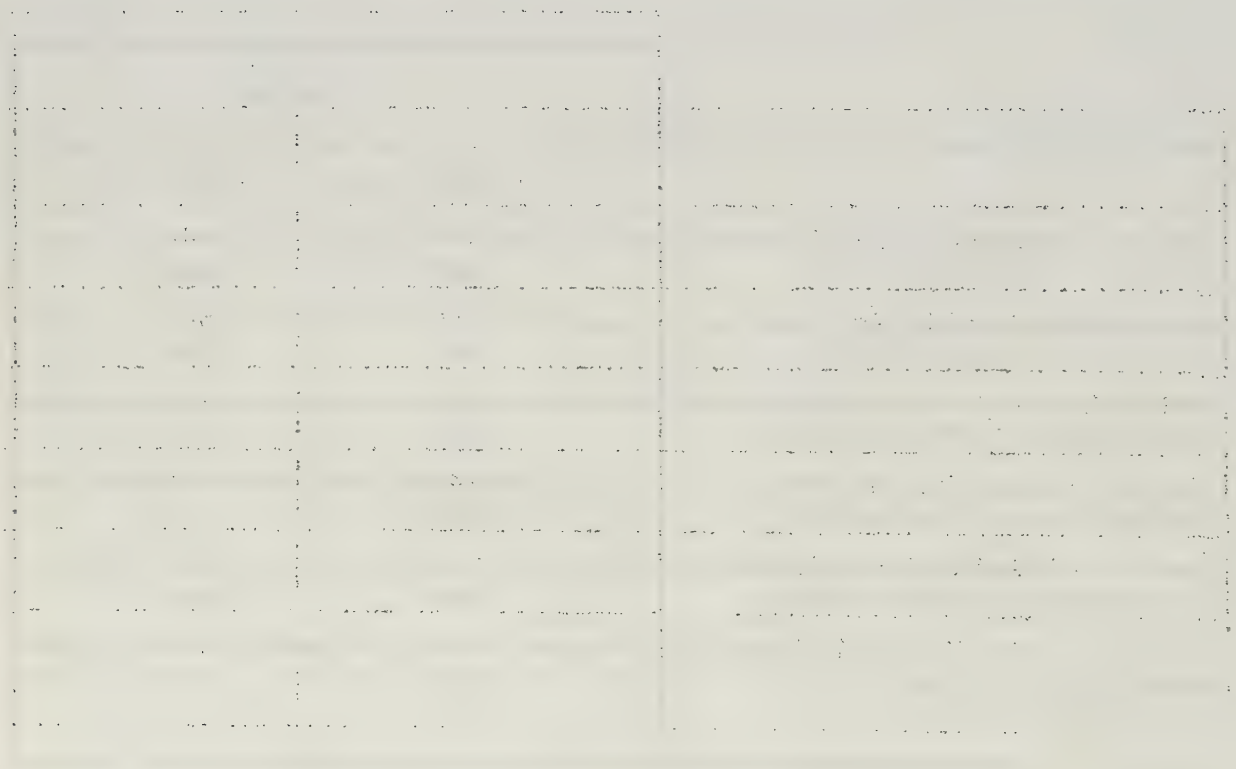
Le problème s'est posé de savoir si le virus qui intervenait dans les épidémies était toujours exactement le même que celui qui avait donné la pandémie de 1957 ou, comme cela s'était produit au cours d'années antérieures

avec la souche A_1, si des mutations ne se produisaient pas constamment.

Cette question se posait d'autant plus qu'en Grande-Bretagne avait été isolée en 1961 une souche (A_2ENG I/61) qui paraissait légèrement différente de la souche SINGAPOUR A_2I/57. Or on constate que les souches isolées en 1962 sont toujours du type A_2 I/57 ainsi que le prouve la confrontation faite par l'Organisation Mondiale de la Santé. En outre, des réactions d'inhibition de l'hémagglutination faites avec des sérums ayant donné des réactions de fixation du complément positives en 1962 ont révélé des anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination à un titre plus élevé pour la souche A_2 que pour la souche A_2ENGI/61.

	SERUMS	
	A_2SING I/57	A_2ENG I/61
A_2SING I/57	960	240
A_2ENG I/61	640	640
BESNIER A_2LYON 807/62	480	120
THIOLLIER A_2LYON 809/62	240	80
NAPIERALA A_2LYON 810/62	960	480
BROUILLET A_2LYON 811/62	480	120

On pourrait penser que la réaction de fixation du complément a répondu constamment de façon satisfaisante parce que la souche n'avait pas muté, mais nous savons que même lorsqu'apparaissent de nouveaux sous-types d'un type de virus, les réactions de fixation du complément continuent à être régulièrement positives.



C'est ainsi que de 1948 à 1955 alors que l'on assistait à une évolution des souches du type A_1 les réactions de fixation du complément sont restées constamment positives ;rappelons en effet que pendant ces années ont été isolés au laboratoire d'Hygiène différents sous-type du type A_1 et que les réactions de fixation du complément effectuées avec l'antigène A PR8 ont continuellement fourni des résultats positifs. En outre, un grand nombre de sérums de l'épidémie de 1957 ont été engagés dans les réactions de fixation du complément avec l'antigène PR 8, or ils donnèrent des réactions positives avec tous les sérums.

***

Chapitre II

Constatations faites au Centre Mondial de la Grippe :

A. ISAACS et coll. (1962), ont passé en revue l'évolution du virus de la grippe pendant les années 1957 à 1960. Ils ont constaté que pendant cette période le virus A_1, caractéristique de la décade 1946 à 1957 avait été presque entièrement remplacé à travers le monde par la souche A_2.

De 1957 à 1960, 566 souches sont parvenues au Centre Mondial de la Grippe envoyées des différentes parties du monde pour typage. Ces 566 souches isolées étaient toutes du type A_2.

Au cours de cette même période, le Centre Mondial de la Grippe recevait une seule souche de virus A_1. De plus, il a été constaté que depuis le premier isolement du virus A_2 en mars 1957 en Chine et en avril 1957 à HONG-KONG, ce virus a conservé une remarquable uniformité antigénique, ce qui l'oppose fortement au virus grippal A_1 lequel avait montré une évolutivité antigénique importante.

Depuis 1957, donc, les différents virus grippaux incriminés dans le monde appartenaient à la souche A_2 lorsque

fut isolé en février 1960 chez un jeune soldat de l'armée britannique présentant un syndrôme grippal classique avec : température, céphalées et signes trachéo-bronchiques, un virus de la grippe proche de la souche A_1ENG 1/51. Cette souche fut enregistrée au Centre Mondial de la Grippe sous le numéro A_1ENG 807/60. Le résultat des comparaisons antigéniques de ces deux souches avec la souche A_2SING 1/57, peut être résumée suivant le tableau suivant :

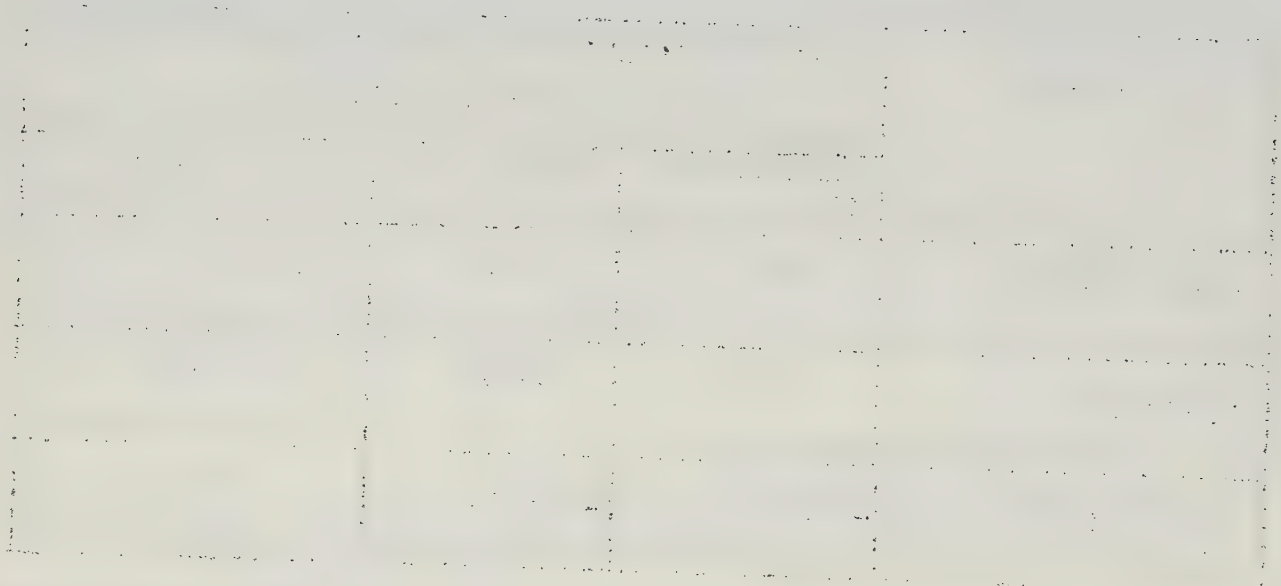
VIRUS	Titres d'inhibition de l'hémagglutination dans les sérums		
	A_1ENG 807/60	A_1ENG 1/51	A_2SING 1/57
A_1ENG 807/60	200	1280	- de 10
A_1ENG 1/51	60	1280	- de 10
A_2SING 1/57	- de 10	- de 10	50

Des réactions de fixation du complément furent mises en oeuvre avec un sérum précoce (2ème jour de la maladie) et un sérum tardif (28ème jour) dans deux laboratoires différents avec l'antigène soluble A :

Au Centre Mondial de la Grippe, le titre des anticorps fixant le complément dans le sérum précoce était de 1/6 celui des anticorps dans le sérum tardif était de 1/24.

Au laboratoire du ROYAL ARMY MEDICAL COLLEGE les anticorps fixant le complément dans le sérum précoce titraient 1/4, dans le sérum tardif, ils titraient : 1/32.

Dans les deux résultats il y a bien augmentation d'au moins quatre fois du titre des anticorps et cela nous montre une fois de plus que la réaction de fixation du complément



était là encore capable de déceler la grippe bien qu'il s'agisse d'une souche différente de celles rencontrées habituellement à cette époque.

L'isolement de cette souche A_1 était d'autant plus surprenante que la présence de virus avait été constatée pour la dernière fois en 1955 au PORTUGAL et chez un seul sujet.

Deux hypothèses ont été émises quant au devenir de ce virus pendant ces 5 années :

La première suppose que le virus avait persisté en se transmettant de 1955 à 1960 sans donner de signes cliniques ; la deuxième envisage que la souche a pu demeurer tout ce temps sous une forme latente au niveau de l'appareil respiratoire du malade observé ou d'un contact.

***

- C I N Q U I E M E P A R T I E -

DE QUELQUES ENQUETES DU MEME TYPE

1) Enquête faite à l'étranger :

MEENAN et coll. (1957) cherchèrent par une étude sérologique à établir le devenir de la grippe entre les épidémies.

Ils utilisaient la réaction de fixation du complément et comme matériel des sérums provenant du Centre National de Transfusion Sanguine, choisissant dans l'intérêt de leur travail des donneurs exempts de toute maladie récente, c'est-à-dire pouvant présenter une infection inapparente, plutôt que des sujets connus comme des convalescents de grippe. De ce fait, ils considérèrent que le titre 1/8 dans le sérum était significatif, cette dilution n'étant pas assez élevée pour déceler uniquement les cas nets, mais cependant assez importante pour considérer que les résultats de signification douteuse aux basses dilutions pouvaient être éliminés.

Cette étude couvre une époque allant de juin 1954 à août 1955 pendant laquelle ils examinèrent 5084 sérums de

pour la grippe A que pour la grippe B groupant les résultats sous deux rubriques :

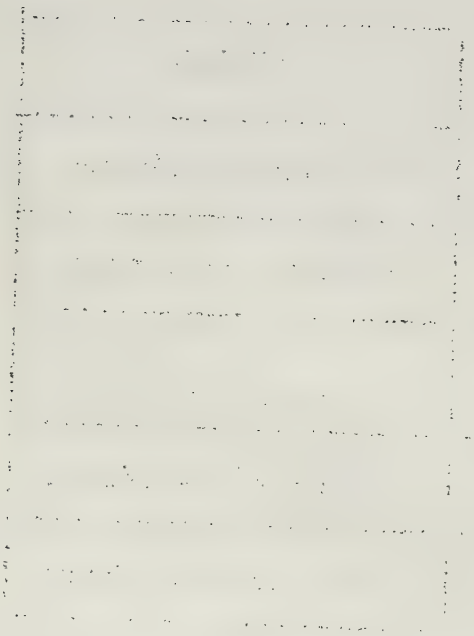
- les sérums de sujets d'origine rurale et
- les sérums de sujets habitant DUBLIN.

Au moment où débute ce travail, en juin 1954, plus de trois ans se sont écoulés depuis la précédente épidémie de grippe A (1951).

Les résultats des réactions de fixation du complément montrèrent deux poussées grippales dûes au virus A, la première pendant l'été et l'automne 1954 affectant principalement la zone rurale et à un degré moindre DUBLIN, (alors que des virus avaient été isolés près de DUBLIN en mai 1954, et MEENAN pense que ces virus se sont lentement propagés en dehors de DUBLIN), la seconde en avril-mai 1955 sévissant surtout à DUBLIN, avec seulement une atteinte rurale en mai.

	zone rurale	DUBLIN
Juin 1954	7% de R.F.C.positives pour 99 sérums	3% pour 38 sérums
juillet 1954	7% pour 257 sérums	6% pour 33 sérums
août-sept-oct. 1954	9% pour 438 sérums	6% pour 146 sérums
avril 1955	2% pour 353 sérums	8% pour 214 sérums
mai 1955	8% pour 253 sérums	11% pour 306 sérums

On peut considérer que ni en 1954 ni en 1955, il n'y eut de nette épidémie de grippe A à DUBLIN ni dans le reste de l'Irlande, néanmoins les résultats des réactions de fixation du complément montrent un indéniable accroissement des cas à la suite de la période où le virus A était en circulation dans DUBLIN,



soit en mars 1955, et l'auteur montre qu'il n'a pu détecter l'essaimage du virus dans une collectivité avant la poussée grippale.

MEENAN a enfin cherché à établir quelles étaient les proportions de sérums positifs que l'on pouvait s'attendre à trouver dans une période inter-épidémique : d'après ces résultats, c'est un maximum de 2 à 3% au plus et bien souvent moins, de sérums titrant au moins 1/16, que l'on rencontre alors.

2) Enquête faite en FRANCE :

P. MAITRE (1959)rapporte les résultats des investigations sérologiques mises en oeuvre au laboratoire de l'Hôpital Militaire DESGENETTES à LYON en ce qui concerne la grippe, de janvier 1958 à mai 1959.

Le matériel se compose de sérums provenant de sujets hospitalisés tant dans les hôpitaux militaires de la 8ème région que des autres formations hospitalières de FRANCE et d'AFRIQUE du NORD. Ce travail porte sur 1350 sérums précoces et 1350 tardifs. Les méthodes sérologiques sont d'une part la réaction de fixation du complément, d'autre part la réaction d'inhibition de l'hémagglutination.

Les résultats obtenus avec la réaction de fixation du complément montrent la diminution constante des cas de grippe depuis janvier 1958 (date à laquelle la pendémie apparue en novembre 1957 sévissait encore) jusqu'en avril 1959 où une nouvelle poussée se dessine. Il convient d'ailleurs de noter que nous avons signalé cette poussée de grippe A qui se matérialisait dans notre bilan du mois d'avril 1959 par 3 sérums avec augmentation des anticorps fixant le complément, 8 sérums de titre supérieur ou égal à 1/32 (dont 6 sont supérieurs ou agaux à 1/256), 3 sérums titrant 1/16 et 3 titrant 1/8.

Les réactions d'inhibition de l'hémagglutination mises en oeuvre pendant la même période avec les sérums reconnus positifs par la réaction de fixation du complément montrent que seul le virus "asiatique" A_2 est en cause.

L'auteur montre ensuite l'intérêt prophylactique que présente la détermination de la constitution antigènique d'une souche de virus grippal quant à la préparation d'un vaccin à partir de souches ayant une mosaïque antigènique aussi proche que possible que celle du virus agent de l'épidémie à enrayer, et il conclut en exposant les avantages des vastes enquêtes épidémiologiques comprenant les réactions sérologiques de diagnostic et l'isolement du maximum de souches vues les variations antigèniques fréquentes du virus grippal.

***

ENQUETE RECENTE

GRIST et coll. (1961) montrent la possibilité d'obtenir un diagnostic rapide d'une épidémie de grippe par la mise en oeuvre d'examens sérologiques dans une collectivité : usine - école - hôpitaux - casernes . Ils rapportent à cet effet les résultats de leur travaux lors d'une épidémie de grippe à virus A_2 dans un hospice de vieillards au printemps 1961 . Ils prélevèrent deux sérums successifs chez 14 vieillards . Le premier prélèvement fut effectué au début de l'affection (du I° au IO° jour) le second du 14° au 21° jour de la maladie . La méthode mise en oeuvre fut la réaction de fixation du complément .

Les premiers sérums donnèrent tous des réponses positives en ce qui concerne la grippe A sauf un . La majorité des titres d'anticorps étaient bas, et pouvaient représenter le reliquat d'affections anciennes, mais 3 de ses sérums précoces prélevés au 7°, et au 10° jour de la maladie avaient des titres de I/I6 , I/64 , et I/256 . Le résultat de l'examen de ces seuls sérums précoces pouvaient déjà permettre de mettre en cause le virus grippal A .

Le diagnostic fut formellement confirmé par les sérums tardifs qui montrèrent une augmentation significative du taux des anticorps pour 13 sérums, le 14° malade présentant une insuffisance cardiaque était mort à la phase aigüe de la maladie .

Les auteurs en concluent que l'origine virale d'une affection peut être démontrée par des examens sérologiques mis en oeuvre sur des sérums prélevés chez les malades à des époques différentes de la maladie .

° ° °

- C O N C L U S I O N -

- La mise en oeuvre de mesures prophylactiques efficaces contre la grippe, qu'elle soit épidémique ou pandémique, exigeant en tout temps le dépistage rapide des premiers cas, nous nous sommes proposé de rechercher si en effectuant systématiquement chaque semaine des réactions de fixation du complément sur un nombre suffisant de sérums, il était possible d'obtenir une information rapide.

- La réaction de fixation du complément effectuée avec un antigène soluble a l'avantage de révéler l'apparition des anticorps contre les virus grippaux connus A et B quel que soit le type ou le sous-type en cause et même lorsque celui-ci n'a pas encore été identifié, ce que ne permettent pas les autres réactions sérologiques, d'où son intérêt dans le dépistage de la grippe.

- Nous avons utilisé les documents recueillis au laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de LYON depuis janvier 1957 jusqu'à juin 1962 tant en ce qui concerne les réactions de fixation du complément effectuées chaque semaine que les résultats des isolements de virus.

- Après avoir rappelé la technique utilisée, nous avons indiqué l'interprétation des résultats en particulier lorsqu'on ne dispose que d'un seul sérum tardif, et nous avons admis que les titres supérieurs ou égaux à 1/64 correspondaient dans la majorité des cas à une infection récente, alors que ceux de 1/32 ou même de 1/16 pouvaient traduire une infection ayant évolué depuis plusieurs semaines mais cependant depuis moins de 3 mois, alors que ceux de 1/8 sont retrouvés 3 mois et plus après l'évolution de la maladie.

- Nous avons fait le bilan des résultats des réactions de fixation du complément effectuées chaque semaine, et l'avons présenté sous forme de tableaux faisant apparaître les cas avec augmentation significative des titres d'anticorps apprécié sur deux sérums, ceux avec un titre de 1/32 et plus et enfin ceux titrant 1/8 et 1/16.

- Il ressort des courbes établies que 3 épidémies de grippe à virus A ont évolué en novembre 1957, janvier 1960 et mars 1962 et que chaque fois les premiers cas ont pu être décelés avant que la maladie ne prenne une allure épidémique identifiable par les seules données cliniques et épidémiologiques. En outre la durée de l'épidémie a pu être nettement définie en tenant compte des réactions sérologiques.

- Confrontant ces résultats et ceux des isolements de virus effectués en 1957 et en 1962, il est apparu qu'il s'agirait toujours du même type A_2, mais on sait (ainsi qu'il ressort des observations faites au cours des différentes épidémies de grippe à virus A_2), que même lorsque de nouveaux sous-types apparaissent, les réactions de fixation du complément révèlent rapidement les infections grippales qu'ils provoquent.

- Nous n'avons trouvé qu'un petit nombre d'études du type de celles que nous avons effectuées, c'est pourquoi l'attention parait devoir être attirée sur cette méthode simple et économique de dépistage précoce de la grippe.

- B I B L I O G R A P H I E -

C.H. ANDREWES - bull. Org. Mond. Santé - 1953-8-595

ANDERSON et coll. - the Med. J. of AUSTRALIA - 1953-2-44

F.M. DAVENPORT and HENNESY A.V. - J. EXP;Med. - 1956-104-85

A. FABIYI, F. LIEF and W. HENLE - J. Immunol. - 1958-81-467

J. GINESTE - Thèse Med. Fac. LYON 1955.

R.J.C. HART - J.roy. Army Med. Cps - 1958-104-232

W. HENLE, F. LIEF and A. FABIYI - The Lancet - 1958-1-818

L. HOYLE et R.W. FAIRBROTHER - J. Hyg. (CAMBRIDGE)- 1937-37-512

A. ISAACS and C.H. ANDREWES - Brit. Med. J. - 1951-2-921

ISAACS A., R.J.C. HART et V.G. LAW - Bull. Org. Mond. Santé
1962-26-253, 259

K.E. JENSEN - J. Immunol. - 1957-78-373

J.A. KOLMER et F. BOERNER - Approved laboratory technic
Appleton Century an C° edt. NEW-YORK 1941

F. LIEF, A. FABIYI et HENLE W. - J. Immunol. - 1958-80-53

F. LIEF, M. OSTAPIAK, A. FABIYI and W. HENLE -
J. Immunol - 1958-80-478

P. LEPINE - Bull. Org. Mond. Santé - 1953-8-683,723

P. LEPINE et R. SOHIER - Techniques de laboratoire appliquées
au diagnostic des maladies à virus -
Masson & Cie, éditeurs - 1954.

P. MAITRE - Société de Médecine Militaire Française
1959-5-157, 163

P.N. MEENAN, M. CLARKE et F.E. BYRNE - The Lancet -1957-923,925

A.M.M. PAYNE - Bull. Org. Mond. Santé - 1953-8-793, 823

M. PEILLARD, R. SOHIER, J. GINESTE - Ann. Inst. PASTEUR
1955-88-446

M. SEPETDJIAN- Thèse Med. Fac. LYON 1961

R. SOHIER - Patho.-Bio. - 1960-8-2077, 2084

R. SOHIER, BERNHEIM M., J. CHAPTAL, M. JEUNE - Monographie Inst. Nat. Hyg. N° 13 Inst. Nat. d'Hygiène, éditeur - PARIS 1957

R. SOHEIR, M. DUTREY, J. GINESTE, MM. PEILLARD - Revue d'Hyg. et Med. Sociale - 1956 B-4-207,227

R. SOHIER et I. ESSER-TRIMBERGER - Ann. Inst. PASTEUR- 1952-82-168

R. SOHIER, M.M. PEILLARD, J. GINESTE, J. FREYDIER - Ann. Bio. clinique - 1956 A-14-281, 290

C.H. STUART-HARRIS - "Influenza"- Arnold & Cie édit. LONDRES 1953

WIENER M., W. HENLE, G. HENLE - J. Exp. Méd. - 1946-83-259

WOLFF H.L. - Thèse UTRECHT 1954 - Reminck & soon edt.

GRIST (N.R.) KERR (J) et ISAACS (B) - British Med. J. 1961, 2, 431

***

T A B L E D E S M A T I E R E S

pages

INTRODUCTION 1

I° PARTIE : ETUDE SEROLOGIQUE
Chapitre I : Matériel 4
Chapitre 2 : Méthode 7
Chapitre 3 : Interprétation des résultats des résultats de fixation du complément..... 12

II° PARTIE : BIALN DES REACTIONS HEBDOMADAIRES DE FIXATION DU COMPLEMENT
Tableau N°1 18
Tableau N°2 19
Tableau N°3 20
Tableau N°4 21
Tableau N°5 22
Tableau N°6 23
Tableau N°7 24

III° PARTIE : INTERPRETATION DES BILANS DES REACTIONS DE FIXATION DU COMPLEMENT
Chapitre I : Interprétation 25
Chapitre 2 : Avantage et critique de la méthode 32

IV° PARTIE : CONFRONTATION DES DONNEES SEROLOGIQUES ET DES DONNEES VIROLOGIQUES
Chapitre I : Constatations faites au laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de LYON..... 36
Chapitre 2 : Constatations faites au Centre Mondial de la Grippe..... 40

V° PARTIE : DE QUELQUES ENQUETES DU MEME TYPE..... 43

CONCLUSIONS : 47

BIBLIOGRAPHIE : 49

THESE SOUTENUE PAR M. GARDETTE Pierre André

LE PRESIDENT de la THESE

Pr. SOHIER

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 29 Novembre 1962

Vu, le Doyen :

H. HERMANN

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

P. LOUIS